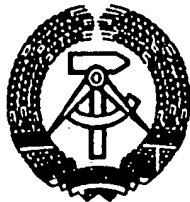


DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 268 119 A3

4(51) B 32 B 15/08
B 32 B 18/00
C 08 L 75/04
A 61 L 25/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21)	WP B 32 B / 267 204 7	(22)	11.09.84	(45)	24.05.89
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD
(72)	Neumann, Gert, Dr. rer. nat.; Becker, Robert, Dr. sc. nat.; Berger, Georg, Dr.-Ing.; Köhler, Steffen, Dr. sc. med.; Knöfler, Wolfram, Dr. med.; Kunth, Peter-Olaf, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von oberflächenbeschichteten Implantatmaterialien

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von oberflächenbeschichteten Implantatmaterialien in Form von Metall- und Keramikprothesen mit bioaktiven Polymermaterialien. Gemäß dem Ziel der Erfindung, durch Kombination geeigneter Materialien eine bioaktive, fest haftende Beschichtung auf dem Implantat zu erreichen, die sich einerseits zum Hartgewebe hin isoelastisch verhält und sich andererseits durch bindegewebsfreies Einwachsen in das Hart- und Weichgewebe auszeichnet, wird als Beschichtungsmaterial erfindungsgemäß ein mit einem bioaktiven mineralischen Füllstoff versehenes NCO-terminiertes Präpolymer vorgeschlagen, das nach seinem Auftrag auf die Implantatoberfläche unter Einfluß der Luftfeuchtigkeit ausgehärtet wird. Der Überzug kann bei Raumtemperatur aufgebracht werden und bedarf keiner weiteren technischen Maßnahme zu seiner Fixierung. Er haftet gut auf Metall- und Keramikoberflächen, insbesondere auf passivierten Metalloberflächen, und führt infolge seiner Bioaktivität zu einem nahezu vollständigen Knochenkontakt mit dem Implantat. Aufgrund der zu erreichenden Stabilisierung von Passivierungsschichten sind als hochfeste Implantatmaterialien nunmehr auch solche Produkte einsetzbar, die bisher aus Korrosionsgründen nicht verwendet werden konnten.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

BEST AVAILABLE COPY

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von oberflächenbeschichteten Implantatmaterialien in Form von Metall- und Keramikprothesen mit biokativen Polymermaterialien, **gekennzeichnet dadurch**, daß auf die Oberfläche der Metall- oder Keramikimplantate ein mit einem bioaktiven mineralischen Füllstoff versehenes, gegebenenfalls lösungsmittelhaltiges NCO-terminiertes Präpolymer aufgebracht und gegebenenfalls nach dem Verdunsten des Lösungsmittels unter Einfluß der Luftfeuchtigkeit ausgehärtet wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß auf die Implantatoberfläche zunächst ein füllstofffreies NCO-Präpolymer aufgebracht und nachfolgend der bioaktive mineralische Füllstoff durch Einwalzen in die noch nicht ausgehärtete Polymermatrix eingebracht wird.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß zur Erzielung hoher füllstoffhaltiger Polymerschichtdicken auf der Implantatoberfläche der Beschichtungsvorgang in mehreren gleichartigen Arbeitsschritten durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß als biokativer Füllstoff mineralische Produkte mit einem hohen Gehalt an Calcium und Phosphat verwendet werden.
5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß als bioaktiver Füllstoff ein glaskeramisches Material vom $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ -Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase verwendet wird.
6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß der bioaktive mineralische Füllstoff eine Partikelgröße zwischen 30 und 500 μm und im Falle von Fasern bei einem Verhältnis Faserlänge zu Faserdurchmesser von 20:1 bis 1000:1 einen Faserdurchmesser zwischen 1 und 10 μm aufweist.
7. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Anteil an bioaktivem mineralischen Füllstoff in der ausgehärteten Polymerschicht zwischen 20 und 95 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 60 und 85 Gew.-%, beträgt.
8. Verfahren nach Punkt 1 bis 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß das NCO-terminierte Präpolymer aus aliphatischen und/oder aromatischen Diisocyanaten und Polyesteralkoholen auf Basis natürlicher Fettsäuren und/oder hydrophilen Polyesteralkoholen mit einer mittleren Molmasse zwischen 300 und 2000 besteht.
9. Verfahren nach Punkt 1 bis 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß als natürliche Fettsäuren Rizinolsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Dihydroxystearinsäure oder Aminosäuren enthalten sind.
10. Verfahren nach Punkt 1 bis 9, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Kombination aus bioaktivem mineralischen Füllstoff und NCO-terminiertem Präpolymer therapeutisch wirksame Substanzen beigelegt sind.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von oberflächenbeschichteten Implantatmaterialien mit einem dichten bioaktiven Überzug, der infolge seiner Bioaktivität einen nahezu vollständigen Knochenkontakt mit dem Implantat herbeiführt. Der Überzug kann bei Raumtemperatur auf das Implantat aufgebracht werden und bedarf keiner weiteren technischen Maßnahme zu seiner Fixierung. Der Überzug haftet gut auf Metall- und Keramikoberflächen und hat insbesondere auf passivierten Metalloberflächen eine sehr gute Haftung ergeben. Aufgrund der zu erreichenden Stabilisierung von Passivierungsschichten sind als hochfeste Implantatmaterialien nunmehr auch solche Produkte einsetzbar, die bisher aus Korrosionsgründen nicht verwendet werden konnten. Durch die zu erreichenden relativ dicken Schichten gelingt es, zwischen dem hochfesten Implantatmaterial und dem natürlichen Hartgewebe eine nahezu isoelastische Zwischenschicht aufzubauen, die einer Lockerung der Implantate durch lokalisierte Druck- beziehungsweise Zugspitzen erfolgreich entgegenwirkt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Schon recht lange sind Metallprothesen für verschiedene Anwendungen im menschlichen Körper bekannt, und ebenso lange sucht man Lösungen, um bestimmten negativen Eigenschaften durch Veränderungen auf der Materialseite entgegenzuwirken. Besonders hohe Anforderungen bestehen an Implantate, die für lange Zeit — möglichst sogar für Lebenszeit — im Gewebe verbleiben sollen, um dort Funktionen wie die Stützung und Lagerung eines Kunstgelenkes oder die Verankerung eines Zahnes im Alveolenlager des Kieferknochens zu übernehmen.

Um diesem Ziel näherzukommen, sind aus der großen Zahl möglicher Metalllegierungen gegenwärtig solche im Gebrauch, die nahezu keine Korrosion zeigen und eine hohe Körperverträglichkeit besitzen. Titan hat dabei eine herausragende Bedeutung gewonnen, da es leicht, sehr fest und bioinert ist. Dennoch zeigt sich bei der Verwendung von Titan für Endoprothesen beim Einwachsen eine deutliche Bindegewebeinkapselung, die langfristig durch osteolytische Vorgänge zur Prothesenlockerung führt. Darüber hinaus kommt es im perkutanen Bereich von Kieferprothesen langfristig aufgrund der Unbeständigkeit von Titan

gegen Oxalsäure, Salzsäure und ähnlichen Säuren zu Korrosionserscheinungen, die einer langen Liegezeit entgegenwirken. Es wird auch in solchen Fällen oftmals über Beschwerden geklagt, die aufgrund der Bildung von galvanischen Paaren auftreten. Aus diesen Gründen schlägt die DD-PS 110 173 das Beschichten von Metallendoprothesen mit Polytetrafluorethylen oder mit Polyäthylmaterial vor. Bekanntlich sind derartige Plattebeschichtungen, wie sie auch zur Verbesserung der Haftfestigkeit in der DE-OS 3005 264 beschrieben werden, ebenfalls bioinert. Dennoch zeigen histologische Untersuchungen, daß die beim Einwachsen entstehenden Bindegewebsschichten sogar dicker als beim reinen Titan sind und somit eher noch zu einer Prothesenlockerung führen können. Deshalb schlägt die US-PS 3952 334 eine Kohlenstoffbeschichtung der verschiedenen Implantate vor, die sich durch sehr geringe Bindegewebsbildung, d. h. durch besonders gute Biokompatibilität, auszeichnet. Derartige Prothesen haben sich aber bisher nicht durchgesetzt, da ihnen neben dem außerordentlich hohen Aufwand in ihrer Erzeugung sowie der Beschichtung auch eine mangelnde Haftfestigkeit eigen ist.

Im Gegensatz zu den bioinerten Beschichtungen wurde in jüngster Vergangenheit mehrfach versucht, bioaktive Beschichtungen zu erreichen, die darüber hinaus auch möglichst hohe Bindungskräfte zum Implantatmaterial ergaben. Nach DD-PS 156 462 wird die Herstellung einer aus einem Glimmpolymeren gebildeten Oberflächenschicht und deren Dotierung mit einer dem Stoffwechsel zugänglichen Substanz vorgeschlagen. Eine solche sehr dünne Beschichtung verbessert in der Tat die Bindegewebsfreie Einheilung sehr stark, dennoch bilden sich unter dem Einfluß der Druckspitzen auf den angeheilten Knochen wiederum Bindegewebsschichten aus. Günstiger verläuft die Liegezeit der Implantate, wenn an Stelle der aufwendigen Glimmpolymerbeschichtung eine solche mit Bioglas erfolgt, wie sie auch in „Symposium über Biomaterialien“ (K. Deutscher, Gentner, Stuttgart 1981) beschrieben werden. Aber auch hier zeigen sich im Bereich der Druckspitzen wiederum Bindegewebige Kapselbildungen, die zum späteren Zeitpunkt Anlaß zu Lockerungen geben. Dementsprechend werden häufig Lösungen angeboten, die durch Anpassung des Moduls der Implantatbeschichtung an den Modul des umgebenden Hartgewebes einer Lockerung des Implantates entgegenwirken. So beschreibt die DE-OS 2932 435 das Einbringen von elastischem Fasermaterial in eine Beschichtung. Nach DE-OS 3005 265 wird durch die Erhöhung der Porosität einer umgebenden Beschichtung die Modulanpassung erreicht. Diese Lösungen beruhen wiederum auf der Grundlage von bioinertem Material, das Bindegewebig eingekapselt wird, so daß auch hier die oben beschriebenen Nachteile wirksam werden.

Die Verwendung von Polyurethan im Zusammenhang mit bioaktiven Beschichtungen von Implantaten ist bisher nicht beschrieben.

Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, durch Kombination von geeigneten Materialien eine bioaktive, fest haftende Beschichtung von Metall- beziehungsweise Keramikimplantaten zu erreichen, die sich zum Hartgewebe hin isoeelastisch verhält und sich durch Bindegewebsfreies Einwachsen in Hart- und Weichgewebe auszeichnet, so daß die vom hochfesten Implantat ausgehenden Druck- beziehungsweise Zugspitzen gleichmäßig auf das umgebende Hartgewebe verteilt werden und so auch unter mechanischer Belastung der Knochenkontakt erhalten bleibt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das Ziel wird erreicht durch ein Verfahren zur Herstellung von oberflächenbeschichteten Implantatmaterialien in Form von Metall- und Keramikprothesen mit bioaktiven Polymermaterialien, indem erfindungsgemäß auf die Oberfläche der Metall- oder Keramikimplantate ein mit einem bioaktiven mineralischen Füllstoff versehenes, gegebenenfalls lösungsmittelhaltiges NCO-terminiertes Präpolymer aufgebracht und gegebenenfalls nach dem Verdunsten des Lösungsmittels unter Einfluß der Luftfeuchtigkeit durch Vernetzen ausgehärtet wird. Die Beschichtung der Implantate kann aber auch in der Weise erfolgen, daß auf die Oberfläche zunächst das füllstofffreie NCO-Präpolymer aufgebracht und erst danach der bioaktive mineralische Füllstoff durch Einwalzen in die noch nicht ausgehärtete Polymermatrix eingebracht wird. Zur Erzielung hoher füllstoffhaltiger Polymerschichtdicken auf der Implantatoberfläche empfiehlt es sich, die Durchführung des Beschichtungsvorgangs in mehreren gleichartigen Arbeitsgängen zu wiederholen.

Als bioaktiver Füllstoff im Sinne der Erfindung sind insbesondere solche mineralischen Produkte zu verstehen, die aufgrund ihres hohen Gehalts an Calcium und Phosphat Bioaktivität besitzen. Als besonders vorteilhaft hat sich hierfür ein glaskeramisches Material vom $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ -Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase erwiesen. Die mittlere Partikelgröße des mineralischen Füllstoffs beträgt zwischen 30 und 500 µm. Im Falle des Einsatzes von Fasern weist dieser Füllstoff einen Durchmesser zwischen 1 und 10 µm bei einem Verhältnis Faserlänge zu Faserdurchmesser von 20:1 bis 1000:1 auf.

Der Anteil an bioaktivem mineralischen Füllstoff in der ausgehärteten Polymerschicht auf dem Implantatmaterial beträgt zwischen 20 und 95 Gew.-%; der bevorzugte Grenzbereich umfaßt 60 bis 85 Gew.-%.

Das für die erfindungsgemäße Oberflächenbeschichtung verwendete NCO-terminierte Präpolymer besteht vorzugsweise aus aliphatischen und/oder aromatischen Diisocyanaten und Polyesteralkoholen auf Basis natürlicher Fettsäuren, wie Rizinolsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Dihydroxystearinsäure oder Aminosäuren, beziehungsweise hydrophiler Polyetheralkohole mit einer mittleren Molmasse zwischen 300 und 2000, wobei in Einzelfällen auch Mischungen der beiden Polyoltypen in Betracht kommen können.

Obwohl die meisten herkömmlichen Polyurethane bereits über eine hohe Elastizität verfügen, ist für die Erzielung des isoeelastischen Verhaltens zwischen beschichteten Implantat und Knochen dennoch die Abstimmung des Moduls des ausgehärteten Polyurethans mit dem Füllstoffanteil zu empfehlen, um so eine Verteilung der Druck- beziehungsweise Zugspitzen auf eine möglichst breite Fläche von vornherein zu gewährleisten. Unter diesem Aspekt ist das erfindungsgemäß gekennzeichnete Präpolymere bevorzugt derart zusammengesetzt, daß bei einem Anteil von 60 Gew.-% an bioaktivem mineralischen Füllstoff in der resultierenden Implantatbeschichtung etwa 30 Gew.-% des eingesetzten NCO-terminierten Präpolymers aus einem aromatischen Diisocyanat bestehen. In analoger Weise sollten dann bei 70 Gew.-%igem Füllstoffanteil etwa 25, bei 85 etwa 20 und letztlich bei 95 etwa 15 Gew.-% des Präpolymers aus einem aromatischen Diisocyanat bestehen.

Werden demgegenüber NCO-Präpolymere auf Basis aliphatischer Diisocyanate für die Implantatbeschichtung eingesetzt, so ist der Anteil an bioaktivem mineralischen Füllstoff in dem resultierenden Polyurethan jeweils um etwa 5% zu erhöhen, um vergleichbare Steifigkeitswerte zu erreichen.

Als Lösungsmittel im Sinne der Erfindung sind alle für Polyurethankomponenten geeigneten, also hydroxylgruppenfreie Lösungsmittel einsetzbar. Speziell haben sich zur Erzielung einer für eine günstige Einheilung rauen Oberfläche Zusätze von wasserfreiem Aceton oder Dimethylformamid zu Lösungen in esterhaltigen Lösungsmitteln bewährt.

Für ein isoelastisches Verhalten sind Mindestschichtdicken von 30 µm auf die Oberflächen der Implantatmaterialien aufzutragen. Günstig sind im allgemeinen jedoch Schichtdicken zwischen 300 und 500 µm. Bei niedrigeren Füllstoffanteilen treten erfahrungsgemäß oberhalb einer Schichtdicke von 800 µm Schwierigkeiten bei der Vernetzung mit Luftfeuchtigkeit auf, sofern diese Beschichtung in einem Arbeitsgang realisiert werden soll. Bei derartigen Fällen ist daher für eine erfolgreiche Beschichtung empfehlenswert, das Auftragen des mit dem bioaktiven mineralischen Füllstoff versehenen NCO-terminierten Präpolymers in mehreren gleichartigen Arbeitsgängen vorzunehmen.

Aufgrund der besonders hohen Bioaktivität des erfindungsgemäß gekennzeichneten Beschichtungsmaterials resultiert nach der Implantation derartig behandelter Metall- beziehungsweise Keramikprothesen ein nahezu vollständiger Knochenkontakt des Implantats. Damit bietet sich nunmehr die erfolgversprechende Möglichkeit, derartig ausgehärtete Implantate insbesondere dort einzusetzen, wo höchste Festigkeitswerte in Verbindung mit langen Liegezeiten durch bindegewebsfreies Einwachsen erzielt werden sollen. Für die Anwendung des vorgeschlagenen Materials bei pathologischen Veränderungen ergibt sich als zusätzliche Möglichkeit, die erfindungsgemäß gekennzeichnete Kombination aus bioaktivem mineralischem Füllstoff und NCO-terminiertem Präpolymer durch Zugabe von entsprechend wirksamen Pharmaka zu erweitern.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

27,3g Toluylendiisocyanat werden mit 19g Polyethylenglykol und 3,7g Glycerol in 50g Ethylenglykolacetat zu einem NCO-terminierten Präpolymeren umgesetzt. Durch zweimaliges Eintauchen in die erhaltene Polymerlösung und jeweils nachfolgendes Wälzen in Tricalciumphosphatpulver mit einer mittleren Korngröße zwischen 30 und 100 µm werden mit Titannitrid beschichtete Stahlkörper der Abmessung 5 x 5 x 5 mm bioaktiv beschichtet. Die Stärke der bioaktiven Schicht beträgt 120 µm, die Härte der Schicht 0,4 G N m⁻² und der Füllstoffgehalt 82%.

Zur Applikation werden die würfelförmigen Implantate in einen erzeugten Knochendefekt (Tibia) des Schwains kraftschlüssig eingebracht, wo sie komplikationslos einheilen. Nach 6monatiger Liegezeit werden bei Ausstoßversuchen Festigkeitswerte von durchschnittlich 10 N/mm² erhalten; bezogen auf die durch Scherung beanspruchte Prüfkörperfläche.

Beispiel 2

26,5g eines durch Umsetzung von Rizinusöl mit Trimethylolpropan hergestellten Polyols (OH-Gehalt 14,6%) werden in 40g Butylacetat gelöst und mit 33,6g Hexamethyldiisocyanat zu einem gelösten NCO-terminierten Präpolymeren umgesetzt. Nach Zugabe von 10g Dimethylformamid und 100g eines nach einer üblichen Technologie hergestellten bioaktiven glaskeramischen Materials vom CaO-P₂O₅-SiO₂-Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase resultiert durch Rühren eine Suspension, die zur Beschichtung von Implantaten geeignet ist.

Al₂O₃-Keramikwürfel mit einer Kantenlänge von 5mm werden durch einmaliges Tauchen in diese Suspension und nachfolgendes Trocknen an der Luft beschichtet. Analog Beispiel 1 erfolgt die Implantation in einen erzeugten Knochendefekt (Tibia) beim Schwein. Nach 20tägiger Liegezeit wird eine vollständige Mineralisation des Übergangs Hartgewebe-Implantatbeschichtung durch fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen gefunden.

German Democratic Republic

(12) State-Enterprise Patent

Granted pursuant to § 18 para. 2 Patent Act

PATENT GRANT NOTICE

(19) DD (11) 268 119 A3

4(51) B 32 B 15/08

B 32 B 18/00

C 08 L 75/04

A 61 L 25/00

INVENTIONS AND PATENT OFFICE

(21) WP B 32 B /267 204 7 (22) September 11, 1984 (45) May 24, 1989

(71) Academy of Sciences of the DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

(72) Dr. Gert Neumann; Dr. Robert Becker; Dr. Georg Berger, Eng.; Dr. Steffen Köhler, Dr. Wolfram Knöfler; Dr. Peter-Olaf Knuth

(54) **Method for the production of surface-coated implant materials**

(57) The invention concerns a method for the production of surface-coated implant materials in the form of metal and ceramic prostheses with bioactive polymer materials. According to the purpose of the invention, which is to achieve, by combining suitable materials, a bioactive, firmly adhesive coating on the implant that on the one hand is isoelastic with regard to the hard tissue and on the other hand is characterized by fusing into the hard and soft tissues free of connective tissue, an NCO-terminated prepolymer provided with the bioactive mineral filler is proposed as coating material according to the invention, which after being applied to the implant surface is tempered under the influence of air humidity. The coating may be applied at room temperature and requires no further technical steps for fixation. It adheres well to metal and ceramic surfaces, in particular to passivated metal surfaces, and because of its bioactivity brings about a nearly complete bone contact with the implant. Because of the achievable stabilization of the passivation coatings, even those products can now be used as highly resistant implant materials that could not be used up to now because of their corrosive properties.

Patent Claims:

1. Method for the production of surface-coated implant materials in the form of metal and ceramic prostheses with bioactive polymer materials, characterized by the fact that an NCO-terminated prepolymer, alternatively containing a solvent and provided with a bioactive mineral filler is applied to the surface of the metal and ceramic implants and is alternatively tempered after the evaporation of the solvent under the influence of air humidity.
2. Method according to Claim 1, characterized by the fact that first a filler-free NCO-prepolymer is applied to the implant surface and then the bioactive mineral filler is added to the not yet hardened polymer matrix by rolling.
3. Method according to Claims 1 and 2, characterized by the fact that in order to achieve thick filler-containing polymer coats on the implant surface the coating process is carried out in several identical work steps.
4. Method according to Claims 1 to 3, characterized by the fact that mineral products with a high content of calcium and phosphate are used as bioactive fillers.
5. Method according to Claims 1 to 4, characterized by the fact that a glass-ceramic material of the type $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ with apatite and wollastonite crystal phases is used as bioactive filler.
6. Method according to Claims 1 to 5, characterized by the fact that the bioactive mineral filler has a particle size between 30 and 500 μm , and in case of fibers with a fiber length to fiber diameter ratio of 20:1 to 1000:1, a fiber diameter between 1 and 10 μm .
7. Method according to Claims 1 to 6, characterized by the fact that the proportion of bioactive mineral filler in the hardened polymer coating is between 20 and 95% by weight, preferably between 60 and 85% by weight.
8. Method according to Claims 1 to 7, characterized by the fact that the NCO-terminated prepolymer is made of aliphatic and/or aromatic diisocyanates and polyester alcohols on the basis of natural fatty acids and/or hydrophilic polyether alcohols with an average molar mass between 300 and 2,000.
9. Method according to Claims 1 to 8, characterized by the fact that castor oil, stearic acid, oleic acid, linoleic acid, dihydroxy stearic acid or amino acids are contained as natural fatty acids.

10. Method according to Claims 1 to 9, characterized by the fact that therapeutically effective substances are added to the combination of bioactive mineral fillers and NCO-terminated prepolymer.

Areas of application of the invention

The invention concerns a method for the production of surface-coated implant materials with a thick bioactive coat that induces a nearly complete bone contact with the implant because of its bioactivity. The coating may be applied on the implant at room temperature and requires no further technical steps for fixation. The coating adheres well to metal and ceramic surfaces, and has given good adherence in particular to passivated metal surfaces. Because of the achievable stabilization of the passivation coatings, even those products can now be used as highly resistant implant materials that could not be used up to now because of their corrosive properties. The achievable thickness of the coating makes it possible to build up a nearly isoelastic layer between the highly resistant implant material and the natural hard tissue, which successfully counteracts any loosening of the implants through localized pressure peaks and/or tensile forces.

Characteristics of the current state of the art

Metal prostheses for various applications in the human body have been known for a long time, but of equally long standing is the search for solutions to counteract certain negative properties by changing the material side. There are particularly high demands on implants that are meant to stay in the tissue for long times, possibly for life, in order to take over functions such as the support and bearing of an artificial joint or the anchoring of a tooth in the alveolar ridges of the jawbone.

In order to achieve that goal, a great number of possible metal alloys are currently in use that show almost no corrosion and that have a high compatibility with the body. In this respect titanium has acquired great importance because it is light, resistant and bio-inert. Yet there is a noticeable encapsulation of connective tissue during the fusion process when using titanium for endoprostheses which in the long run leads to a loosening of the prosthesis through osteolytic processes. In addition, because of the instability of titanium in the presence of oxalic

acid, hydrochloric acid and similar acids, corrosion phenomena that work against long-term use appear over time in the percutaneous area of jaw prostheses. In such cases there are often complaints due to the formation of galvanic pairs. For these reasons DD-PS 110173 proposes coating metal endoprostheses with polytetrafluorethylene or polyester material. As is known, such plastic coatings as are also described in DE-OS 3005 254 for improving adhesiveness, are also bio-inert. Yet histological tests show that the connective tissue layers formed in the fusion are even thicker than is the case with pure titanium and they therefore have an even greater propensity to lead to a loosening of the prosthesis. For this reason US-PS 3952334 proposes a carbon coating for the various implants that is characterized by very small connective tissue formation i.e. by good biocompatibility. Such prostheses, however, have not had much success so far because, in addition to being very expensive to manufacture, the coating is also characterized by low adhesiveness.

Contrary to the bio-inert coatings there were several attempts recently to obtain bioactive coatings that would also have good adhesiveness to the implant material. DD-PS 156462 proposes the manufacture of a surface coating formed by glow polymers that is enriched with a substance accessible to metabolism. Such a very thin coating indeed improves very much the healing process free of connective tissue, yet connective tissue layers do form all the same on the fused bone under the influence of pressure peaks. The residence time of implants improves if instead of the expensive glow polymer coating the coating consists of bioglass as also described in the "Symposium on Biomaterials" (K. Deutscher, Gentner, Stuttgart 1961). But even in this case connective tissue capsules form in the area of the pressure peaks that later on lead to a loosening of the implant. Therefore solutions are often proposed that counteract the loosening of the implant by adapting the module of the implant coating to the module of the surrounding hard tissue. For example, DE-OS 2932 435 describes the inclusion of elastic fiber material in the coating. According to DE-OS 3005 265 the module adaptation is achieved by an increase in porosity of the surrounding coating. However, these solutions are based again on bio-inert material that is encapsulated in the connective tissue, leading to the same disadvantages as described above.

The use of polyurethane in connection with bioactive coatings of implants has not been described up to now.

Purpose of the invention

The purpose of the invention is to achieve, by combining suitable materials, a bioactive, firmly adhesive coating of metal or ceramic implants that is isoelastic with regard to the hard tissue and is characterized by fusing with the hard and soft tissues free of connective tissue, with the result that the pressure or tensile strength peaks originating from the very firm implants are distributed evenly over the surrounding hard tissue and that bone contact is maintained even under mechanical stress.

Explanation of the essence of the invention

The purpose is achieved by a method for the production of surface-coated implant materials in the form of metal and ceramic prostheses with bioactive polymer materials in which according to the invention an NCO-terminated prepolymer provided with a bioactive mineral filler, alternatively containing a solvent, is applied to the surface of the metal and ceramic implants and is hardened by curing, alternatively after the evaporation of the solvent under the influence of air humidity. The implants may however also be coated in such a way that first the filler-free NCO prepolymer is applied to the surface and only afterwards the bioactive mineral filler is added by rolling it into the not yet hardened polymer matrix. In order to achieve a polymer coating thickness with high filler content on the implant surface, it is recommended to repeat the coating process in several identical work steps.

Bioactive fillers in the sense of the invention are above all such mineral products which, because of their high content of calcium and phosphate, exhibit bioactivity. A glass-ceramic material of the type $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ with apatite and wollastonite crystal phases has proved particularly advantageous. The average particle size of the mineral filler is between 30 and 500 μm . In case fibers are used, this filler has a diameter of between 1 and 10 μm at a fiber length to fiber diameter ratio of 20:1 to 1000:1.

The proportion of bioactive mineral filler in the hardened polymer coating on the implant material is between 20 and 95% by weight, with the preferred range being 60 to 85% by weight. The NCO-terminated prepolymer used for the surface coating according to the invention is preferably made of aliphatic and/or aromatic diisocyanates and polyester alcohols on the basis of

natural fatty acids such as castor oil, stearic acid, oleic acid, linoleic acid, dihydroxy stearic acid or amino acids or hydrophilic polyether alcohols with an average molar mass between 300 and 2,000, with mixtures of both polyol types being possible in certain individual cases.

Even though most traditional polyurethanes already have a high elasticity, the adaptation of the module of the hardened polyurethane with the filler portion is still recommended in order to achieve the isoelastic behavior between the coated implant and the bone and to automatically ensure the distribution of the pressure or tensile strength peaks over as broad an area as possible. Under this aspect the preferred prepolymer according to the invention is composed in such a way that, with a proportion of 60% by weight of bioactive mineral filler in the resulting implant coating, about 30% by weight of the NCO-terminated prepolymer used consists of aromatic diisocyanate. By analogy, with a proportion of 70%, 85% and finally 95% filler by weight, about 25%, 20% and 15% prepolymer by weight respectively should consist of an aromatic diisocyanate.

If, on the other hand, NCO prepolymers on the basis of aliphatic diisocyanates are used for the implant coating, the proportion of bioactive mineral filler in the resulting polyurethane should be increased by about 5% in order to achieve similar rigidity values.

All solvents suitable for polyurethane components, thus hydroxy group-free solvents, may be used as solvents in the sense of the invention. Additions of anhydrous acetone or dimethylformamid to solutions in ester-containing solvents have been particularly successful in healing rough surfaces.

For an isoelastic behavior the minimum coating that has to be applied to the surface of the implant has a thickness of 30 μm . Generally favorable, however, are coatings with a thickness between 300 and 500 μm . Experience shows that with lower filler ratios there are difficulties in curing with air humidity at coating thicknesses exceeding 800 μm , if the coating is to be applied in one step. In such cases it is therefore recommended for successful coating, to apply the NCO-terminated prepolymer provided with the bioactive mineral filler in several steps.

Because of the especially high bioactivity of the coating material shown in the invention, there is a nearly complete bone contact of the implant after the implantation of metal or ceramic prostheses treated in that manner. This opens up the promising possibility to use such hardened implants above all in cases where the highest solidity values in connection with long residence times are to be achieved through fusion that is free of connective tissue. There is also the

additional possibility to use the proposed material in case of pathological changes to expand the combination of a bioactive mineral filler and an NCO-terminated polymer described in the invention by adding effective pharmaceuticals.

Examples of embodiment

Example 1

27.3 g toluylene diisocyanate is reacted with 19 g polyethylene glycol and 3.7 g glycerol in 50 g ethylene glycolacetate to form an NCO-terminated prepolymer. By dipping twice into the resultant polymer solution and subsequent rolling in tricalcium phosphate powder with an average grain size between 30 and 100 μm , steel bodies with the dimension 5x5x5 mm and coated with titanium nitride are bioactively coated. The thickness of the bioactive coating is 120 μm , the hardness of the coating is 0.4GNm^{-2} and the filler content is 82%.

For application, the cube-shaped implants are anchored strongly in a provoked bone defect (tibia) of the pig, into which they fuse without a problem. After a period of 6 months average solidity values of 10N/mm^2 are achieved during dislocation tests, relative to the test body surface stressed by the shear.

Example 2

26.5 g of a polyol produced by reacting castor oil with trimethylolpropane (OH content 14.6%) are diluted in 40 g butyl acetate and reacted with 33.6 g hexamethylene diisocyanate to form an NCO-terminated prepolymer. After adding 10 g dimethylformamid and 100 g of a glass ceramic material of the type $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ with apatite and wollastonite crystal phases produced according to the traditional technique, and after stirring, the result is a suspension suitable for coating implants.

Al_2O_3 ceramic cubes with an edge length of 5 mm are coated by dipping them once into this suspension and by subsequently drying them by air. By analogy with Example 1, the implant occurs in a provoked bone defect (tibia) of the pig. After a period of 20 days fluorescent microscope tests show a complete mineralization of the transition hard tissue – implant coating.